



AUSLEGESCHRIFT 1115261

F 26285 IV d/12p

ANMELDETAG: 30. JULI 1958

BEKANNTMACHUNG

DER ANMELDUNG

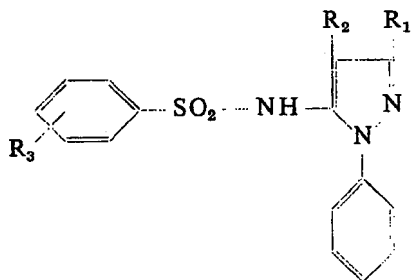
UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 19. OKTOBER 1961

1

Es ist bekannt, daß 4-Aminobenzolsulfonylbutylharnstoff die Funktionstüchtigkeit der geschädigten Leber verbessert. Diese Wirkung ist jedoch praktisch nicht auswertbar, weil die der Verbindung gleichzeitig eigenen hypoglykämischen und stark bakteriostatischen Eigenschaften bei der Behandlung von Leberstörungen zu unerwünschten, zum Teil bedrohlichen Nebenwirkungen führen.

Es wurde nun gefunden, daß man 1-Phenyl-5-(benzolsulfonamido)-pyrazole der allgemeinen Formel



in der R_1 und R_2 Wasserstoff, niedermolekulare Alkylreste oder beide zusammen eine 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthaltende aliphatische Kohlenwasserstoffkette und R_3 Wasserstoff, einen niedermolekularen Alkyl- oder Alkoxyrest bedeuten, erhält, welche eine ausgesprochene Leberschutzwirkung besitzen und denen die genannten unerwünschten Nebenwirkungen fehlen, wenn entsprechend substituierte 5-Amino-1-phenyl-pyrazole oder deren Salze in Gegenwart säurebindender Mittel mit entsprechend substituierten Benzolsulfonsäurehalogeniden in an sich bekannter Weise umgesetzt werden.

Die Reaktion kann in Lösungs- oder Verdünnungsmitteln, wie Methylenchlorid, durchgeführt werden. Es ist aber auch möglich, die Komponenten ohne Lösungsmittel miteinander umzusetzen.

Als säurebindende Mittel eignen sich sowohl anorganische als auch organische Basen, wie Pyridin oder Trimethylamin.

Geeignete Ausgangssubstanzen sind z. B. 5-Amino-1-phenyl-pyrazol, 5-Amino-1-phenyl-3,4-dimethylpyrazol, 5-Amino-1-phenyl-4-methyl-3-äthyl-pyrazol, 5-Amino-1-phenyl-3,4-trimethylen-pyrazol, 5-Amino-1-phenyl-3,4-tetramethylen-pyrazol.

Die als Erzeugnisse des Verfahrens erhaltenen 5-Benzolsulfonamino-1-phenyl-pyrazole bewirken im Tierversuch eine Steigerung der Ausscheidungsfunktion der geschädigten Leber, die mit Hilfe des Bromsulfalein-Testes nachgewiesen werden kann. Sie führen außerdem zu einer weitgehenden, histologisch nachweisbaren

Verfahren zur Herstellung von 1-Phenyl-5-(benzolsulfonamido)- pyrazolen

Anmelder:

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen-Bayerwerk

Dr. Udo Wörfel, Wuppertal-Elberfeld,
Dr. Robert Behnisch, Wuppertal-Vohwinkel,
Dr. Walter Puls und Dr. Fritz Mietzsch †,
Wuppertal-Elberfeld,
sind als Erfinder genannt worden

2

Regenerierung des nekrotisch zerstörten Leberparenchyms. In der Klinik führen sie bei peroraler Verabreichung, bei der auch Lösungen ihrer Alkalisalze verwendet werden können, zu einer erheblichen Funktionsverbesserung der Leber bei akuten und chronischen Schäden.

Beispiel 1

Man löst 16 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-phenyl-pyrazol (hergestellt nach Helv. chim. Acta, 41, [1958], S. 306) in 150 ccm Pyridin und tropft unter Rühren und Kühlen mit Eis 18 g Benzolsulfonsäurechlorid zu. Nach 12stündigem Rühren bei 20°C wird das überschüssige Pyridin im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 10%iger Salzsäure digeriert, wobei die anfangs ölige Masse kristallin erstarrt. Durch Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol erhält man das 5-(Benzolsulfonamido)-1-phenyl-pyrazol in farblosen Kristallen, die bei 133 bis 134°C schmelzen.

Analog erhält man

aus 5-Amino-1-phenyl-pyrazol und p-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(4'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-pyrazol, F. 140 bis 141°C;
aus 5-Amino-1-phenyl-pyrazol und o-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(2'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-pyrazol, F. 118 bis 119°C;
aus 5-Amino-1-phenyl-pyrazol und m-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(3'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-pyrazol, F. 133°C;
aus 5-Amino-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (F. 104 bis 107°C, hergestellt durch Kondensation von

109 709/406

Phenylhydrazin mit α -Acetylpropionitril) und o-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(2'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-3,4-dimethylpyrazol, F. 168 bis 169°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-4-methyl-3-äthylpyrazol (F. 76 bis 78°C, hergestellt durch Kondensation von Phenylhydrazin mit (α -Propionyl-propionitril) und o-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(2'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-4-methyl-3-äthylpyrazol, F. 133 bis 134°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-4-methyl-3-äthylpyrazol und p-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(4'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-4-methyl-3-äthylpyrazol, F. 125°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-4-methyl-3-äthylpyrazol und Benzolsulfonsäurechlorid das 5-(Benzolsulfonamido)-1-phenyl-4-methyl-3-äthylpyrazol, F. 150°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-3,4-trimethylenpyrazol (F. 186 bis 189°C, hergestellt durch Kondensation von Phenylhydrazin mit 2-Amino-cyclopentancarbonsäurenitril) und o-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(2'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-3,4-trimethylenpyrazol, F. 202 bis 204°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-3,4-tetramethylenpyrazol (F. 145 bis 148°C, hergestellt durch Kondensation von Phenylhydrazin mit 2-Cyan-cyclohexanon) und o-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(2'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-3,4-tetramethylenpyrazol, F. 193 bis 195°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-3,4-tetramethylenpyrazol und p-Toluolsulfonsäurechlorid das 5-(4'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-3,4-tetramethylenpyrazol, F. 227 bis 229°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-3-methylpyrazol und Benzolsulfonchlorid das 5-(Benzolsulfonamido)-1-phenyl-3-methylpyrazol, F. 163 bis 164°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-3-methylpyrazol und p-Toluolsulfonchlorid das 5-(4'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-3-methylpyrazol, F. 210,5 bis 211,5°C;

aus 5-Amino-1-phenyl-3-methylpyrazol und o-Toluolsulfonchlorid das 5-(2'-Methylbenzolsulfonamido)-1-phenyl-3-methylpyrazol, F. 163 bis 165°C.

Die in einzelnen Fällen daneben erhaltenen Bis-sulfonylverbindungen lassen sich durch kurzes Kochen mit Lauge leicht hydrolytisch zu den Monosulfonylverbindungen spalten.

Das als Ausgangsprodukt benutzte 5-Amino-1-phenyl-3-methylpyrazol ist schon lange literaturbekannt und kann z. B. nach J. pr. Chem. [2], 79 [1909], S. 16, durch Cyclisierung des Phenylhydrazons von Cyanaceton gewonnen werden.

Beispiel 2

16 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-phenylpyrazol werden in 100 ml Methylenchlorid eingetragen. Man gibt 17,5 g Benzolsulfonsäurechlorid zu und läßt 90 ml einer gesättigten Lösung von Trimethylamin in Benzol zufließen. Nach 6stündigem Rühren bei 40°C werden die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad behandelt, bis er kristallin wird. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man das 5-Bis-(benzolsul-

fonyl)-amino-1-phenylpyrazol, F. 170 bis 171°C, durch Versetzen der Mutterlauge mit Wasser das 5-(Benzolsulfonamido)-1-phenylpyrazol, F. 131°C. Die Bis-(benzolsulfonyl)-Verbindung läßt sich durch alkalische Hydrolyse in üblicher Weise ebenfalls in das 5-(Benzolsulfonamido)-1-phenylpyrazol überführen.

Beispiel 3

In 150 ml Pyridin werden nacheinander 20 g 1-Phenyl-5-amino-pyrazol-hydrochlorid und unter Eiskühlung 21 g 4-Methoxybenzolsulfonsäurechlorid eingetragen. Nach 12stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Lösung 30 Minuten auf 60 bis 70°C erwärmt und das Pyridin anschließend mit Wasserdampf abdestilliert. Der ausfallende Niederschlag wird mit 150 ml 10%iger Natronlauge 2 Stunden gekocht, die Lösung mit Kohle entfärbt, filtriert und mit verdünnter Essigsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, wobei das 5-(4'-Methoxybenzolsulfonamido)-1-phenylpyrazol in farblosen Kristallen vom F. 146°C anfällt.

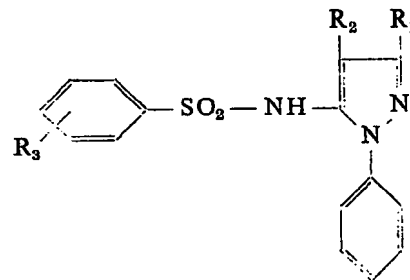
Analog erhält man

aus 5-Amino-1-phenylpyrazol und p-n-Propoxybenzolsulfonsäurechlorid das 5-(4'-n-Propoxybenzolsulfonamido)-1-phenylpyrazol, F. 123°C; aus 5-Amino-1-phenylpyrazol und p-n-Butoxybenzolsulfonsäurechlorid das 5-(4'-n-Butoxybenzolsulfonamido)-1-phenylpyrazol, F. 110°C; aus 5-Amino-1-phenyl-3-methylpyrazol und p-Methoxybenzolsulfonchlorid das 5-(4'-Methoxybenzolsulfonamido)-1-phenyl-3-methylpyrazol, F. 180 bis 181°C.

Die Herstellung der Ausgangssubstanzen wird nicht beansprucht.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 1-Phenyl-5-(benzolsulfonamido)-pyrazolen der allgemeinen Formel



in der R_1 und R_2 Wasserstoff, niedermolekulare Alkylreste oder beide zusammen eine 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthaltende aliphatische Kohlenwasserstoffkette und R_3 Wasserstoff, einen niedermolekularen Alkyl- oder Alkoxyrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß entsprechend substituierte 5-Amino-1-phenylpyrazole oder deren Salze in Gegenwart säurebindender Mittel mit entsprechend substituierten Benzolsulfonsäurehalogeniden in an sich bekannter Weise umgesetzt werden.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Deutsche Patentschrift Nr. 952 809;
Gazz. chim. italia, 85, [1955], C. 199 bis 207.

Bei der Bekanntmachung der Anmeldung sind vier Seiten Versuchsberichte ausgelegt worden.